UNIVERSITE DE PARIS V — UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

16

ANNÉE 1971 1972 THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucienne CAPRON-DAYAN
Née le 13 avril 1941 — 93 - Le Raincy

Présentée et soutenue publiquement le 1972

Etude en Chirurgie Urologie d'un NOUVEL ANTIFIBRINOLYTIQUE de SYNTHESE l'acide transamino-méthyl-cyclohéxane-carboxylique ou trans-AMCHA

Président : M. PIERRE ABOULKER, Professeur

IMPRESSIONS C. L. J.
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS V — UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucienne CAPRON-DAYAN
Née le 13 avril 1941 — 93 - Le Raincy

Présentée et soutenue publiquement le 197

Etude en Chirurgie Urologie d'un NOUVEL ANTIFIBRINOLYTIQUE de SYNTHESE l'acide transamino-méthyl-cyclohéxane-carboxylique ou trans-AMCHA

Président : M. PIERRE ABOULKER, Professeur

IMPRESSIONS C. L. J.
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971

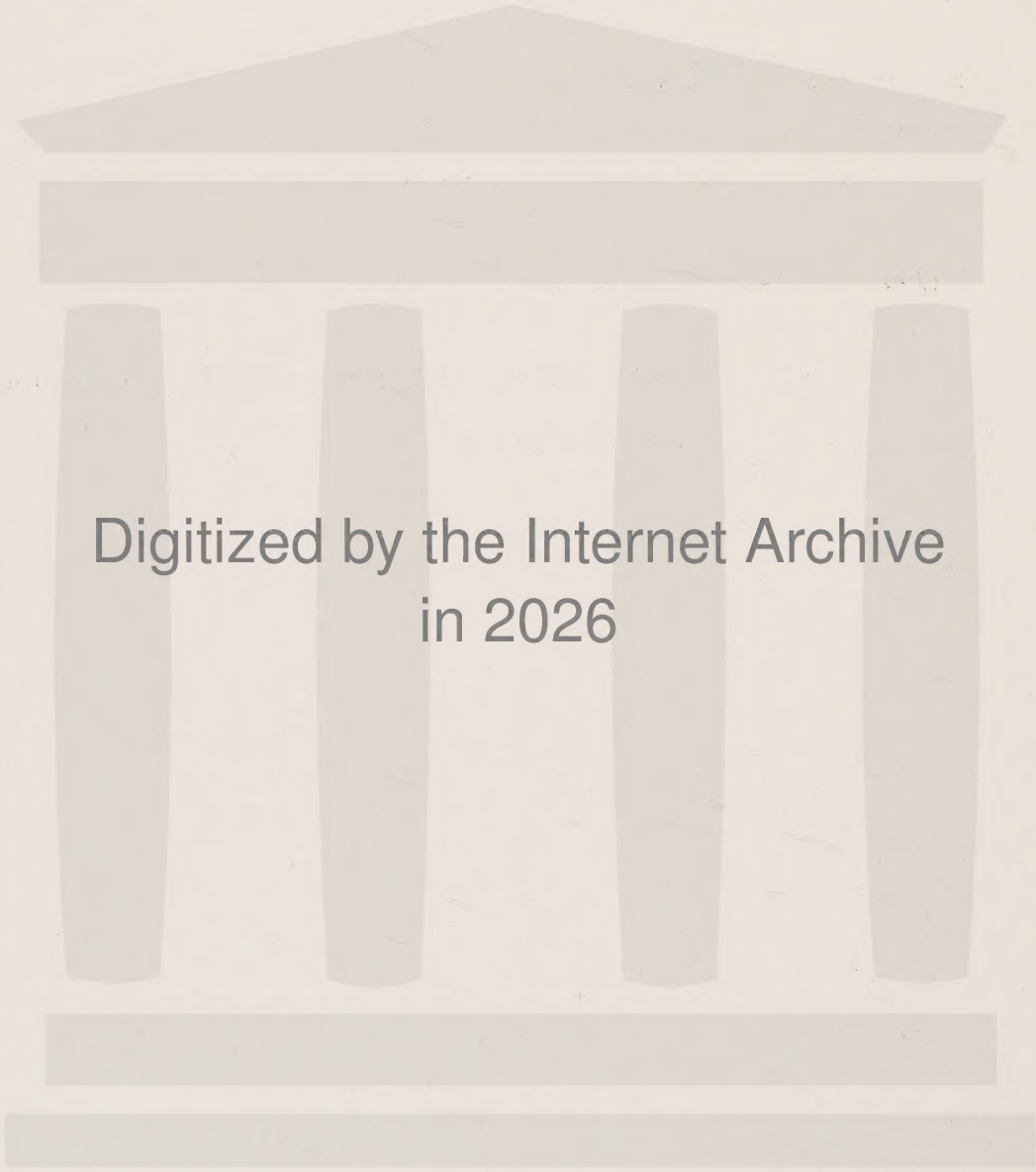
UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A celui qui a été pour moi un compagnon de travail merveilleux par son ardeur et son exemple,

et qui est le meilleur compagnon de vie par son humour et sa tendresse.

A MON PAPA ET MAMAN

qui m'ont toujours écoutée, encouragée
et comprise.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0011

A FLORENCE, YVAN, RICHARD

qui m'ont donné le devoir de poursuivre.

A MES BEAUX-PARENTS, MES SOEURS, MES FRERES,

MES NEVEUX ET MADELEINE

A MA FAMILLE ET MES AMIS QUE J'AIME

et à tous ceux qui m'ont faite ce que je suis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre ABOULKER

qui a accepté la présidence de cette thèse, ce dont je le remercie.

A MONSIEUR BENASSAYAG

qui a guidé ce travail et qui m'a
réconfortée de sa bienveillante présence.

P L A N G E N E R A L

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL SUR LA FIBRINOLYSE

1 - Physiologie

2 - Physiopathologie

3 - Antifibrinolytiques

III - AMCHA

1 - Formule

2 - Propriétés physiques et chimiques

3 - Etude pharmacologique

1 - Mode d'action

2 - Etude sur les différents organes

3 - Effets secondaires - tolérance - toxicité

4 - Comparaison avec les autres produits connus (EACA)

4 - Mode d'administration et doses

IV - Expérimentation en urologie

V - Conclusions.

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La civilisation moderne est une confrontation permanente avec le danger. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine chirurgical où les risques encourus sont en augmentation croissante. Mais le perfectionnement des techniques, l'approfondissement des connaissances, la découverte et l'amélioration de nouvelles thérapeutiques pour une meilleure préparation des patients font que la sécurité évolue parallèlement.

Tout acte chirurgical comporte un facteur saignement variable. Celui-ci est très important dans le domaine urologique qui nous concerne. En effet cette chirurgie, qui s'adresse à des malades parfois fragiles, âgés ou en mauvais état général pour qui toute spoliation de la masse sanguine est préjudiciable, concerne des organes particulièrement riches en enzymes fibrinolytiques.

L'attrition de ces organes peut entrainer, malgré l'hémostase des vaisseaux individualisés, un saignement en nappe nécessitant une restauration immédiate de la masse sanguine.

De plus, en post-opératoire, l'hémorragie ne comporte plus seulement un risque en elle-même mais oblige à pratiquer des manoeuvres de décaillotage qui peuvent être traumatisantes et qui exposent le malade à l'infection.

C'est pour toutes ces raisons que nous avons été amenés à nous intéresser à un nouveau produit antifibrinolytique et après quelques essais cliniques positifs à entreprendre ce travail dans le but de prévenir les complications hémorragiques en chirurgie urologique.

Ce travail se présente en 3 parties :

- une première partie qui consistera en un rappel sur la fibrinolyse.
- dans la seconde partie seront présentées les propriétés essentielles du produit étudié.
- la dernière partie sera consacrée à l'expérimentation de la drogue en chirurgie urologique.

La fibrinolyse est un phénomène enzymatique physiologique qui limite le maintien des formations fibrineuses aux régions lésées. En clinique, le terme sert à désigner la fibrinogénolyse, phénomène pathologique qui peut, à la limite, déterminer une incoagulabilité totale du sang.

Ces phénomènes, physiologiques et pathologiques sont dûs à la formation de plasmine, enzyme protéolytique formée à partir d'un précurseur inactif : Le Plasminogène, présent normalement et en grande quantité dans le sang.

La coagulation et la lyse sont normalement intimement liées dans le système enzymatique coagulo-lytique dont l'activité totale réside en la formation et dissolution de la fibrine. La coagulation survient au contact d'une surface mouillable (une lésion par exemple), la fibrinolyse est déclenchée, en présence de fibrine, par l'endothélium vasculaire, il s'en suit, dans le processus normal, que la fibrine ne se maintient qu'au contact d'endothélium lésé.

Le système coagulolytique est régulé par un système d'activation et d'inhibition qui détermine sa mise en oeuvre, sa modulation et son arrêt. Si les enzymes, leur mode d'activation et les inhibiteurs naturels du système, commencent à bien être connues,les principes qui régissent leur mise en action ne sont pas encore bien éclaircis.

En dehors du système enzymatique sanguin, certaines enzymes extrinsèques (thromboplastines tissulaires, enzymes pancréatiques

ou microbiennes, activateur tissulaire) peuvent jouer un rôle qui peut être néfaste si l'équilibre ne peut rapidement se rétablir. Suivant le sens du dérèglement, la tendance est soit la coagulation intra-vasculaire, soit la fibrinolyse. Remarquons que la tendance fibrinolytique peut être provoquée par une réaction exagérée à une hypercoagulation et dans les cas extrêmes se traduire par une fibrinolyse cataclysmique. Il est probable que dans certains cas (prostatectomie par exemple) l'acte chirurgical libère des enzymes actives directement sur le système fibrinolytique.

Mise à part l'activation du facteur VIII il ne semble pas que la plasmine agisse sur des facteurs essentiels de la coagulation malgré ce qui était antérieurement admis, notamment sur le facteur V. La baisse de ce facteur, observée au cours de fibrinolyse, semble dûe en fait à une consommation par C I V D préexistante et peut être déterminée par la fibrinolyse. In vitro, en effet la plasmine est sans effet sur le facteur V.

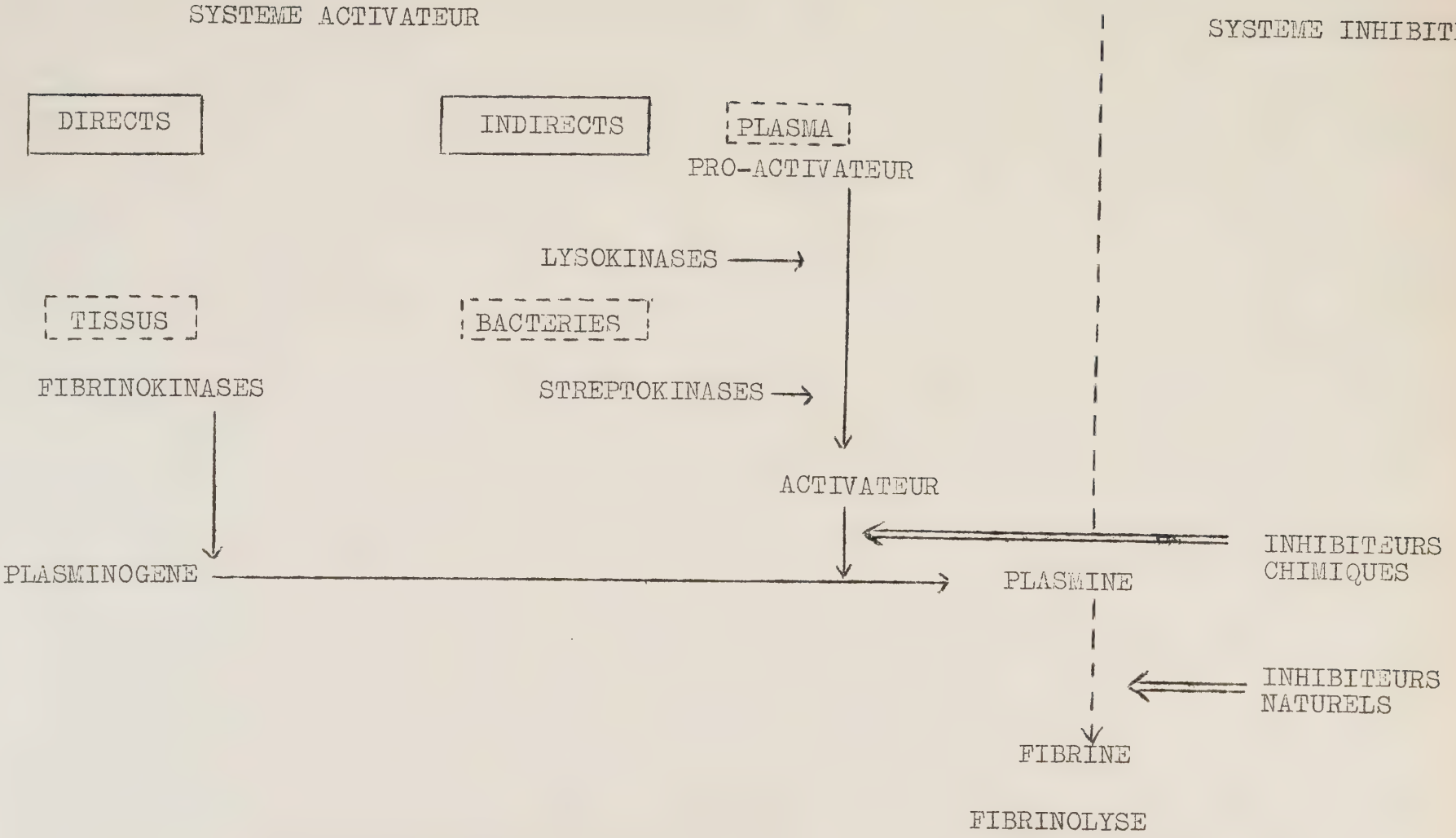
Quoiqu'il en soit et quelle que soit son origine la fibrinolyse ne peut être combattue que par une inhibition des activateurs et (ou) de la plasmine.

Des inhibiteurs naturels d'origine animale ont été mis en évidence dans le pancréas (Kunitz et Northrop), les parotides (Frey) et le poumon (Astrup). L'établissement des formules chimiques de ces inhibiteurs a montré qu'il s'agissait malgré les provenances différentes d'une seule et même substance. Cet inhibiteur (INIPROL CHOAY ZYMOFREN, SPECIA TRASYLOL, BAYER CONTRYKAL

de la RDA) est un inhibiteur puissant et stoechiométrique de la plasmine (ainsi que d'autres protéases).

A côté des inhibiteurs naturels sont utilisés en thérapeutique des inhibiteurs chimiques. Ce sont en fait des inhibiteurs de l'activation du Plasminogène. Parmi ceux-ci, l'acide Epsilon-aminocaproïque (OKAMOTO) est le plus anciennement connu (CAPRAMOL, CHOAY et HEMOCAPROL, DELAGRANGE). Plus récemment, a été préconisé l'acide TRANS Amino-Méthyl-Cyclohexane Carboxylique-TRANS AMCHA, OKAMOTO), plus actif que le premier et dont l'étude fait l'objet du présent travail.

SCHEMA DE LA FIBRINOLYSE



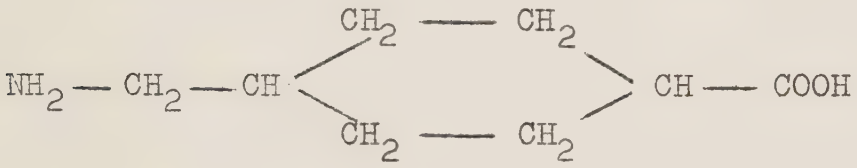
A M C H A

L'acide trans-amino méthyl cyclohexane carboxilique.

Formule

Formule moléculaire C 8 H 15 O 2 N

Sa formule développée est la suivante :



Propriétés physique et chimique

L'AMCHA a été obtenu en 1964 par Dubber par hydrogénation de l'acide amino méthyl benzoïque et synthétisé au Japon par Okamoto et Coll.

L'AMCHA se présente sous forme de cristaux blancs sans odeur.
Il est soluble dans l'eau, les acides, les bases et peu soluble dans les solvants organiques.
Il existe deux isomères cis ettrans, mais seul l'isomère trans est actif, d'où le nom parfois utilisé de trans-AMCHA.

Propriétés pharmacologiques

Mode d'action

L'AMCHA est un inhibiteur compétitif de l'activation du plasminogène.
A fortes doses, il est inhibiteur non compétitif de la plasmine.
L'AMCHA est aussi un inhibiteur compétitif du trypsinogène.

Action sur les différents organes

Cette étude a été effectuée au Japon par Oshima & Coll.

1° Action sur la tension artérielle :

chez le chat à la dose de 1 à 5 mmg par Kg l'AMCHA provoque une légère diminution de la pression carotidienne avec un rapide retour à la normale.

chez le chat spinal à la dose de 1 mmg par Kg il n'existe aucune variation de la tension artérielle.

2° Sur la respiration :

chez le chat aux mêmes doses il existe une légère diminution transitoire de l'amplitude respiratoire.

3° Action sur le coeur (méthode de Yagi) :

sur le coeur isolé de crapaud dans un liquide de perfusion à la concentration de 2 mmg pour 12 mml l'AMCHA provoque une légère augmentation de l'amplitude des contractions.

4° Action sur l'électrocardiogramme de lapin :

Il n'existe aucun changement dans le tracé avant et après AMCHA à des doses de 5 à 10 mmg par Kg, après 1 à 5 minutes.

5° Action sur les vaisseaux :

l'AMCHA est dénué d'effets vasoconstricteurs ou vasodilatateurs sur les vaisseaux périphériques.

6° Action sur l'intestin :

sur l'intestin isolé de lapin l'AMCHA n'exerce aucune action sur la motilité intestinale.

7° Action sur l'utérus :

Sur l'utérus de rat l'AMCHA provoque une légère diminution de l'amplitude des contractions mais à de fortes doses.

8° Action sur le muscle :

L'étude faite sur le muscle de grenouille montre que l'AMCHA n'a aucun effet sur la contraction musculaire en particulier il est dénué de tout effet curarimimétique.

9° Action sur le rein :

L'étude de la sécrétion urinaire faite sur des lapins dont les urines sont collectées à 24 heures d'intervalle après une dose unique de 400 mmg par Kg par voie orale montre une élimination de 38,5 % en 24 h.

67,6 % en 48 h.

91,7 % en 72 h.

Il n'existe aucune forme cis-AMCHA ni produits de dégradation éliminés.

Pour certains auteurs 90 % est éliminé au bout de 24 heures et entièrement sous forme active.

En conclusion : Si on pouvait penser à une légère action sympathomimétique, par son action sur la tension artérielle, l'expérimentation de l'AMCHA sur l'ECG, sur les vaisseaux, et sur l'intestin montre que si elle existe cette action est très faible.

Effets secondaires

- si chez certains patients l'administration par voie orale de l'AMCHA a provoqué nausées et vomissements, il faut noter que les mêmes effets sont apparus chez les sujets soumis à un placebo.

- il a été mis en évidence aucun cas de thrombose après traitement massif par l'AMCHA.

- des études pratiquées sur la coagulation ont montré que l'AMCHA n'a aucune influence sur :
  - le nombre des plaquettes
  - le temps de coagulation
  - le taux de prothrombine
  - la concentration sanguine en facteurs V - VII et IX, en fibrinogène.

Tolérance

En dehors des effets secondaires cités lors de l'administration par voie orale et qui sont discutables, aucun autre incident n'a pu être mis en évidence en particulier allergique ou hypotenseur. Ce produit possède donc une tolérance parfaite.

Toxicité

Les études ont été effectuées par MELANDER et Coll. en 1965 et par OSHIMA & Coll. en 1969.

- la dose léthale 50 chez le rat 48 h. après administration par voie veineuse est de 1600 mmg par Kg.
  dose infiniment supérieure aux doses utilisées en clinique.

- il n'existe aucune mortalité dûe à l'accumulation de la drogue.
- aucun trouble biologique.
- une étude portant sur deux générations de rats a montré que même à forte dose l'AMCHA n'a aucun effet sur la conception et le développement foetal en particulier aucun pouvoir tératologique.

En conclusion l'isomère actif de l'AMCHA parait être en clinique particulièrement atoxique.

- Comparaison d'action avec les antifibrinolytiques classiques type EACA

- In vitro l'action de AMCHA a été trouvée suivant les auteurs de 6 à 30 fois supérieure à celle de l'EACA.
- In vivo l'activité de l'AMCHA serait de 6 à 8 fois supérieure pour ANDERSON et de 10 fois pour DUBBER.

Ce qui correspond bien aux différences de doses utilisées en clinique.

Donnés à des volontaires par voie buccale, 200 mmg d'AMCHA ont provoqué un effet antifibrinolytique 15 minutes après leur absorption, maximum au bout de 2 h., résiduel 12 heures après équivalant à la même dose d'EACA au bout de 4 heures.

Mode d'administration et doses

- par voie intra-veineuse : 0,01 g à 0,02 g par Kg
  5 fois par jour dans le traitement de la fibrinolyse
  3 à 4 fois par jour en cas d'hématurie.
- par voie orale : 0,05 à 0,1 g par Kg
  4 à 5 fois par jour.

Cette partie concerne :

L'Expérimentation en Urologie du trans-AMCHA en particulier au cours des prostatectomies.

Nous donnons successivement les 18 observations détaillées. Ces observations comportent les résultats obtenus sur le saignement post-opératoire avant et après administration d'AMCHA et un commentaire pour chaque observation.

Tous les malades présentent des adénomes et ont subi une adénomectomie type Hryntschak. Dans les suites post-opératoires immédiates un lavage de la zone opératoire, destiné à éviter le caillotage, est installé. Cette eau de lavage mélangée à l'urine et au sang est recueillie dans des poches à urines. Ces poches d'urines sont repérées dans la première colonne du tableau "Résultats des observations". C'est dans ce mélange eau + sang + urines qu'a été mesuré le volume sanguin perdu, le calcul a été fait à raison de 150 g d'hémoglobine par litre.

Un tableau récapitulatif de la déperdition horaire sanguine moyenne permet la discussion de ces observations.

OBSERVATION N° : 1 NOM : CH.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.000	9,1			
2	1.350	9,8	28	4	7
3	1.500	9			
Après AMCHA					
1	1.050	0,50			
2	1.950	1,74			
3	1.200	0,70	8,30	18	0,5
4	1.700	5,30			

II - COMMENTAIRES

La quantité totale de sang perdu, avant l'administration de 800 mg d'AMCHA est de 28 ml pour une durée de 4 heures. Après l'administration d'AMCHA, cette quantité est réduite à 8 ml 30 pour une durée de 18 heures.

Exprimée en déperdition moyenne horaire, la réduction est de : 7 - 0,40 = 6,60.

A noter (cf. ligne 7) une reprise de la déperdition sanguine 12 heures après l'administration de la dose initiale d'AMCHA et malgré l'injection de 200 mg d'AMCHA à la 6ème heure du traitement.

La déperdition sanguine dans les 4 premières heures a nécessité un débit de lavage rapide, 3850 ml, après administration d'AMCHA, la réduction de l'hémorragie a permis une réduction du débit de l'eau de lavage (6000 ml en 18 heures).

OBSERVATION N° : 2 NOM : MA.

COMMENTAIRES

Malade opéré plusieurs jours auparavant présente, en dépit des traitements cliniques, une hématurie (sang presque pur).

L'administration de 800 mg d'AMCHA entraine un arrêt presque complet de l'hématurie pour une durée de 20 heures.

Pendant ce temps en effet, la déperdition sanguine n'a été que de 13 ml de sang pour un litre d'urines, l'arrêt de l'hématurie ayant autorisé la suspension du lavage.

OBSERVATION N° : 3 NOM : KR.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.500	15,8			
2	1.400	9,8	25,5	4	6
Après AMCHA					
3	1.450	4,75			
4	900	2,70	53,45	18	3
5	1.900	31			
6	1.000	15			

II - COMMENTAIRES

Aussitôt après l'administration de la première dose d'AMCHA, la déperdition sanguine est considérablement réduite (cf. 4) mais, bien que la deuxième dose ait été faite à la 6ème heure, on assiste à une reprise de la déperdition sanguine.

La première dose a donc été efficace (800 mg), la seconde (200 mg) insuffisante.

OBSERVATION N° : 4 NOM : BI.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.650	21			
2	1.300	140	215	6	36
3	1.800	54			
Après AMCHA					
	450	3,8	20,5	16	1,3
	1.200	15,4			

II - COMMENTAIRES

Avant l'administration d'AMCHA, hémorragie de 215 ml de sang ayant nécessité près de 5 litres d'eau de lavage en 6 heures de temps.

Après la première dose d'AMCHA, réduction spectaculaire de la déperdition sanguine (20,5 ml en 16 heures). Exprimée en déperdition horaire moyenne, la réduction est de 36 - 1,3 = 34,7.

OBSERVATION N° : 5

NOM : X 1

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.850	18	18	2	9
Après AMCHA 800 mg					
2	850	2,7			
3	350	6	8,7	6	1,4
Après AMCHA 200 mg					
4	1.300	2,6			
5	1.300	5,2	10,6	6	1,6
Après AMCHA 200 mg					
6	1.800	2,8			

II - COMMENTAIRES

L'injection intra veineuse de 800 mg d'AMCHA diminue de manière très importante le saignement (cf. lignes 1 et 2) - mais l'action thérapeutique s'épuise vers la 6ème heure (cf. lignes 2 et 3) - une deuxième injection d'AMCHA, à dose moindre, réduit à nouveau ce saignement. Il convient de noter que la deuxième dose (200 mg) est moins efficace que la première (800 mg).

Dans les 2 cas cependant la déperdition sanguine est moins importante qu'avant l'administration de la première dose d'AMCHA la déperdition horaire moyenne, de 9 avant l'administration d'AMCHA, est réduite respectivement à 1,4 et 1,8 après administration de la première et de la deuxième dose.

OBSERVATION N° : 6

NOM : Y 1

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.000	25,6			
2	1.900	42,4	68,0	4	17
Après AMCHA					
3	1.600	2,9			
4	1.700	14			
5	1.900	10,8			
Fin 6e heure					
6	1.750	17,50			
7	1.900	6,30	102	18	5,6
8	1.800	3,10			
9	2.000	15,4			
Fin 12e heure					
10	1.900	32			

II - COMMENTAIRES

L'AMCHA entraîne une diminution globale importante de la déperdition sanguine, puisque la déperdition sanguine horaire moyenne est réduite des 2/3 (17 contre 5,6).

Cependant l'analyse détaillée, montre que 6 heures après son administration l'efficacité d'AMCHA s'estompe (cf. lignes 6 et 10).

OBSERVATION N° : 7 NOM : Z l

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.900	21	45	4	11
2	1.500	24			
Après AMCHA					
3	1.250	10			
4	1.900	7,6	36,1	18	2
5	1.450	1,5			
12e heure					
6	2.000	17			

II - COMMENTAIRES

Réduction importante du saignement dès l'administration de la première dose d'AMCHA.

Cependant, il convient de noter que la deuxième dose apparaît d'une efficacité moindre et de durée courte puisque l'on note vers la 12ème heure (cf. ligne 6) une reprise du saignement.

Malgré cela, la réduction d'ensemble est nette puisque la déperdition sanguine horaire moyenne passe de 11 à 2.

OBSERVATION N° : 8 NOM : F 1

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.800	85			
2	1.000	51			
3	400	31			
4	200	20	347	12	28
5	1.900	57			
6	1.150	57			
7	1.600	48			
Après AMCHA					
8	700	7,1	42,1	12	3
9	900	22			
10	260	13			

II - COMMENTAIRES

Avant l'injection de la première dose d'AMCHA, importante déperdition sanguine ayant nécessité un volume d'eau de lavage non moins important puisque les chiffres sont respectivement de 347 ml de sang et 7850 ml d'eau de lavage.

La déperdition horaire moyenne pour cette période pré-thérapeutique est de 11.

Après l'injection de la première dose d'AMCHA, on note une réduction massive du saignement (cf. ligne 8), mais, dans ce cas encore, la deuxième dose est d'efficacité moindre (cf. lignes 9 et 10).

Cependant, on note une réduction importante du volume de l'eau de lavage (1860 ml) et de la déperdition sanguine (42,1 ml). Ce qui correspond à une déperdition horaire moyenne de 2.

OBSERVATION N° : 9 NOM : DO.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.570	228			
			281	10	28
2	1.180	53			
Après AMCHA					
3	950	42			
			63	12	5
4	2.000	21			

II - COMMENTAIRES

La déperdition sanguine est de 281 ml de sang pour 2720 ml d'eau de lavage pour une durée de 10 heures.

L'injection d'une première dose d'AMCHA, moindre que dans les autres observations, (400 mg au lieu de 800 mg) réduit de manière satisfaisante, la déperdition sanguine (63 ml) pour une durée de 12 heures. La déperdition sanguine horaire moyenne est réduite de 28 à 5.

Il convient donc de noter dans cette observation que la réduction de la déperdition sanguine horaire moyenne est moins marquée que dans les autres observations, ceci paraissant lié à une réduction volontaire de moitié de la première dose d'AMCHA injectée.

OBSERVATION N° : 10 NOM : CO.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.270	91	118 *	6	19
2	1.460	27			
Après AMCHA					
3	2.260	16	26	12	2
4	1.540	10			

* Malgré lavage avec acide epsilon-amino-caproïque.

II - COMMENTAIRES

Malgré l'adjonction à l'eau de lavage d'acide epsilon-amino-caproïque, la déperdition sanguine est importante avant l'administration de la première dose d'AMCHA. La déperdition horaire moyenne est de 28.

Après administration de la première dose d'AMCHA, on note une réduction du saignement dont le débit horaire moyen est ramené à 2.

OBSERVATION N° : 11 NOM : FA.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.230	148			
2	1.590	78	287	8	36
3	1.450	61			
Après AMCHA					
4	1.140	11			
5 *	1.840	42	62	10	6
6	820	9			

* Avant 2e dose d'AMCHA.

II - COMMENTAIRES

Réduction correcte de la déperdition sanguine, les déperditions sanguines horaires moyennes passant de 36 à 6.

On note cependant (ligne 5) une reprise du saignement à la 6ème heure, saignement réduit par l'injection de la deuxième dose d'AMCHA.

OBSERVATION N° : 12 NOM : PE.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.600	28			
			37	4	9
2	1.800	9			
Après AMCHA					
3	1.500	13			
4	1.700	6			
5	1.600	7			
			36	20	1,8
6	1.800	5			
7	1.400	3			
8	1.500	2			

II - COMMENTAIRES

Dans cette observation la déperdition sanguine avant administration d'AMCHA est relativement peu importante (37 ml en 4 heures soit une déperdition sanguine horaire moyenne de 9).

Le traitement par l'AMCHA permet cependant de réduire ce saignement à 36 ml pour 20 heures, soit une déperdition sanguine horaire moyenne de 1,8.

OBSERVATION N° : 13 NOM : LH.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.600	69			
2 ⁂	1.300	39			
3	1.250	17	264	4	66
4	1.800	52			
5	1.500	54			
6	750	33			
Réintervent.					
7	1.600	14	50	2	25
8	2.000	36			
Après AMCHA					
9	1.900	5			
10	1.900	5	21	14	1,5
11	2.100	4			
12	1.900	7			

⁂ AMCHA + transfusion sanguine.

II - COMMENTAIRES

L'observation de ce malade est complexe = après prostatectomie, hématurie de sang pur non amendée par transfusions sanguines, AMCHA (800 mg). La déperdition sanguine est de 264 ml en 4 heures.

On décide de réintervenir pour assurer une bonne hémostase locale.

Dans les suites immédiates (cf. lignes 7 et 8) le saignement est diminué : 50 ml en 2 heures.

L'AMCHA est alors administré (800 mg) - on obtient une régression presque complète du saignement puisque la déperdition sanguine horaire passe de 25 (après la 2ème intervention à visée hémostatique à 0,6).

OBSERVATION N° : 14 NOM : ME.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.500	5	5	1,30	3,3
Après AMCHA					
2	1.400	5			
3	1.600	5	15	18	0,8
4	1.500	3			
5	900	2			

II - COMMENTAIRES

La déperdition sanguine avant l'administration d'AMCHA est faible : 5 ml en 1h.30 soit une déperdition horaire moyenne de 3,3.

L'administration d'AMCHA dont la première dose a volontairement été réduite à 400 mg amène cependant une réduction du saignement 15 ml en 18 heures, soit une déperdition sanguine horaire moyenne de 0,8.

OBSERVATION N° : 15 NOM : BR.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	950	7			
2	1.500	8	15	2	7
Après AMCHA					
3	1.200	2			
4	1.500	2			
5	1.000	2	13	18	0,8
6	1.600	2			
7	1.950	2			
8	2.100	3			

II - COMMENTAIRES

Bien que chez ce malade, l'hématurie post-opératoire soit déjà de faible volume, l'AMCHA a permis de la réduire presque complètement.

OBSERVATION N° : 16 NOM : LI.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.100	24	69	2	34
2	1.200	45			
Après AMCHA					
3	1.580	17			
4	176	6			
5	168	8	41	18	2,5
6	920	2			
7	2.400	4			
8	450	4			

II - COMMENTAIRES

Saignement post-opératoire important (déperdition sanguine horaire moyenne 34). Bonne réduction par l'AMCHA puisque cette déperdition horaire moyenne tombe à 2,5 pour une période de 18 heures.

OBSERVATION N° : 17 NOM : DR.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	1.750	25	88	2	44
2	1.560	63			
Après AMCHA					
3	1.080	16			
4	2.000	4			
5	1.520	7,5	35,5	18	2
6	1.920	4			
7	1.760	4			

II - COMMENTAIRES

Comme dans l'observation précédente, la déperdition sanguine post-opératoire est importante (déperdition sanguine horaire moyenne : 44).

Pendant l'administration d'AMCHA, cette déperdition moyenne est ramenée à 2.

OBSERVATION : N° 18 NOM : BO.

I - RESULTATS

	Volumes eau de lavage + urines + sang (en ml)	Volume sang (en ml)	Sang total (en ml)	Durée en heure	Déperdition moyenne sang horaire
Avant AMCHA					
1	740	9			
2	1.540	61	70	2	35
Après AMCHA					
3	1.340	8,8			
4	1.140	4,8			
5	1.960	7			
6	1.960	6,4	32,6	18	1,8
7	1.900	3,6			
8	960	1			
9	1.700	1			

II - COMMENTAIRES

Importante diminution de la déperdition sanguine horaire moyenne qui passe pendant traitement de 35 à 1,8.

Chez ce malade, de plus, l'efficacité thérapeutique a été constante tout au long des 18 heures.

D I S C U S S I O N D E S O B S E R V A T I O N S

-:-

L'étude de la déperdition horaire sanguine moyenne avant et pendant administration d'AMCHA permet de discuter nos observations.

Nous donnons successivement :

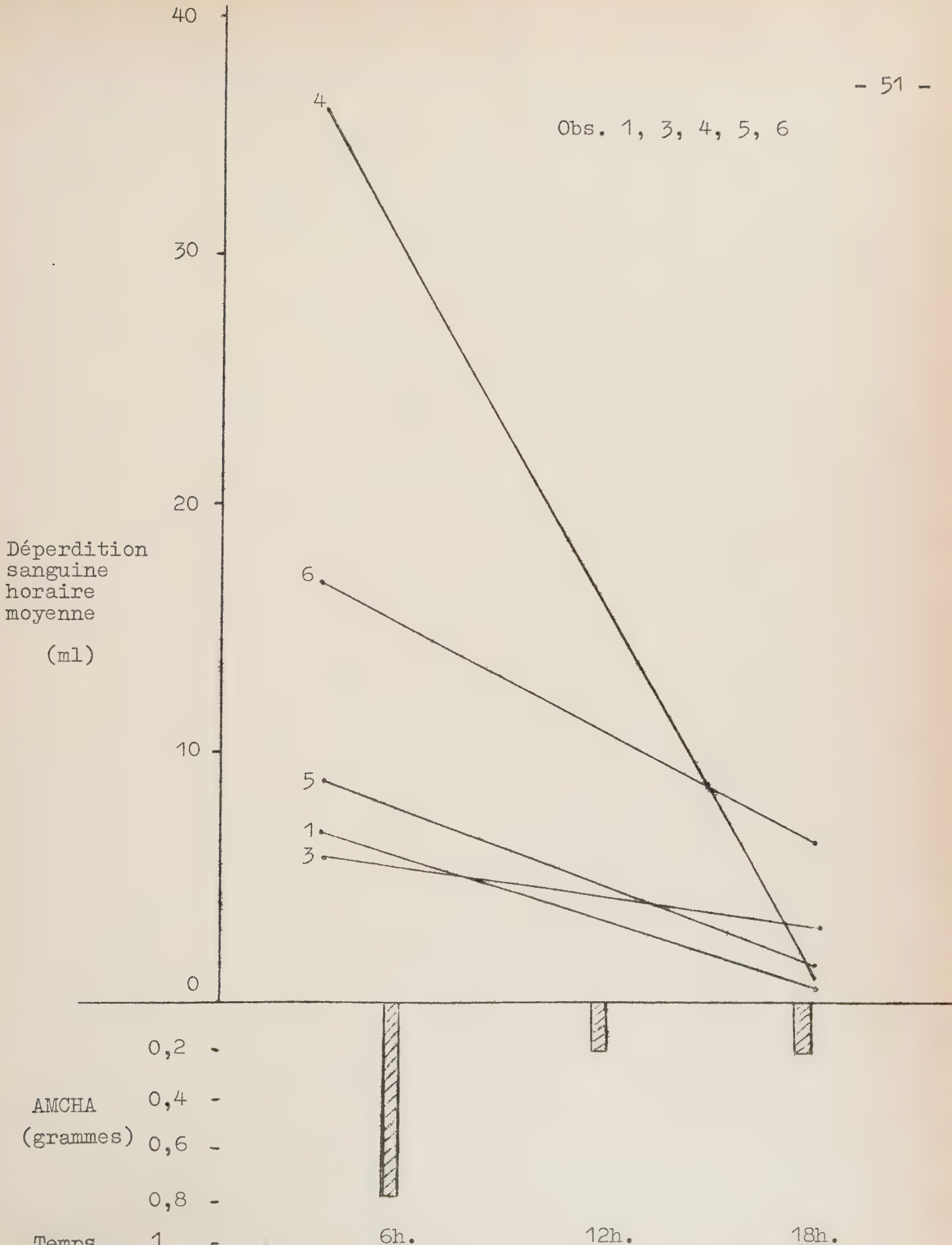
1) Un tableau récapitulatif

2) La représentation graphique de la déperdition horaire moyenne

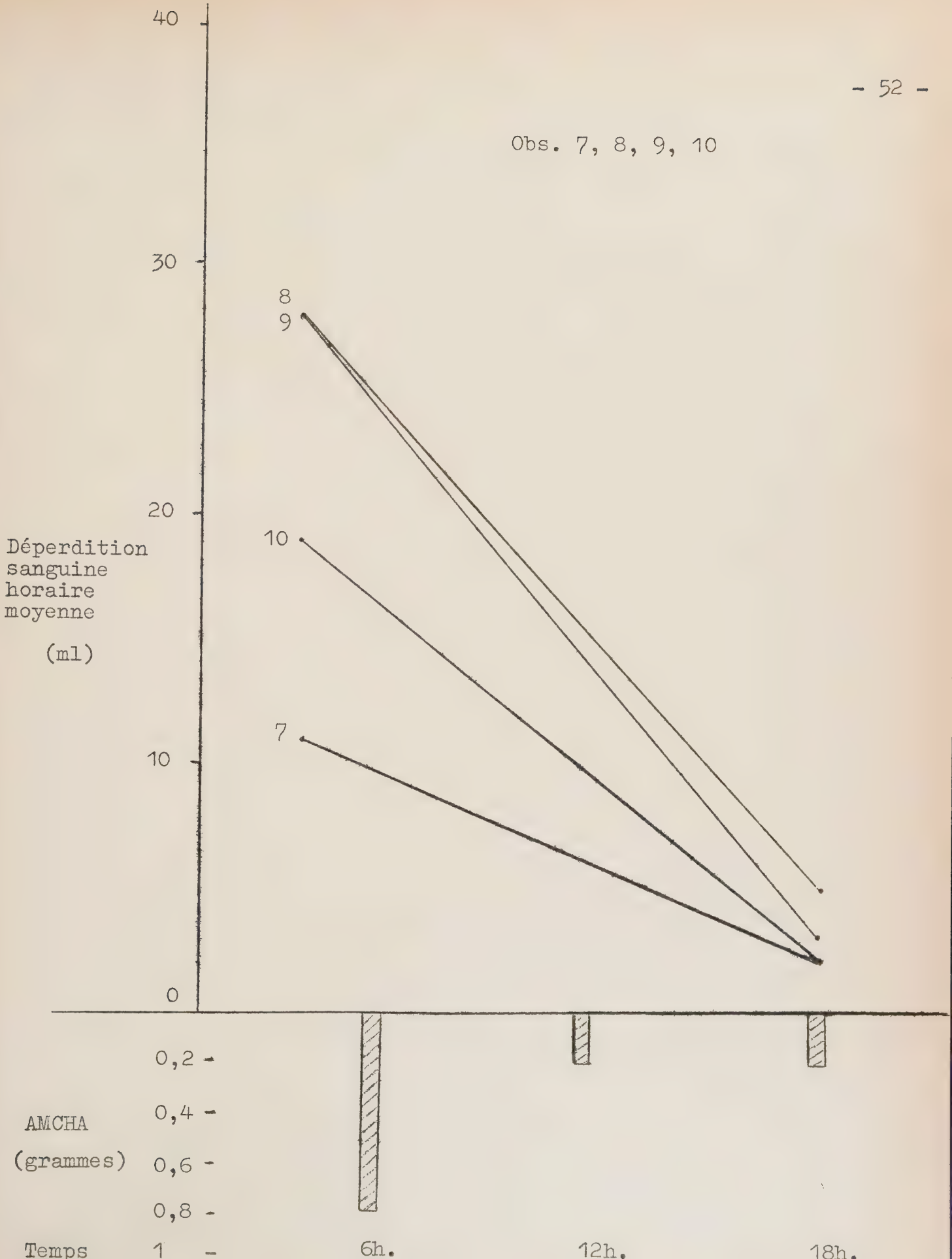
3) L'étude statistique de ces résultats.

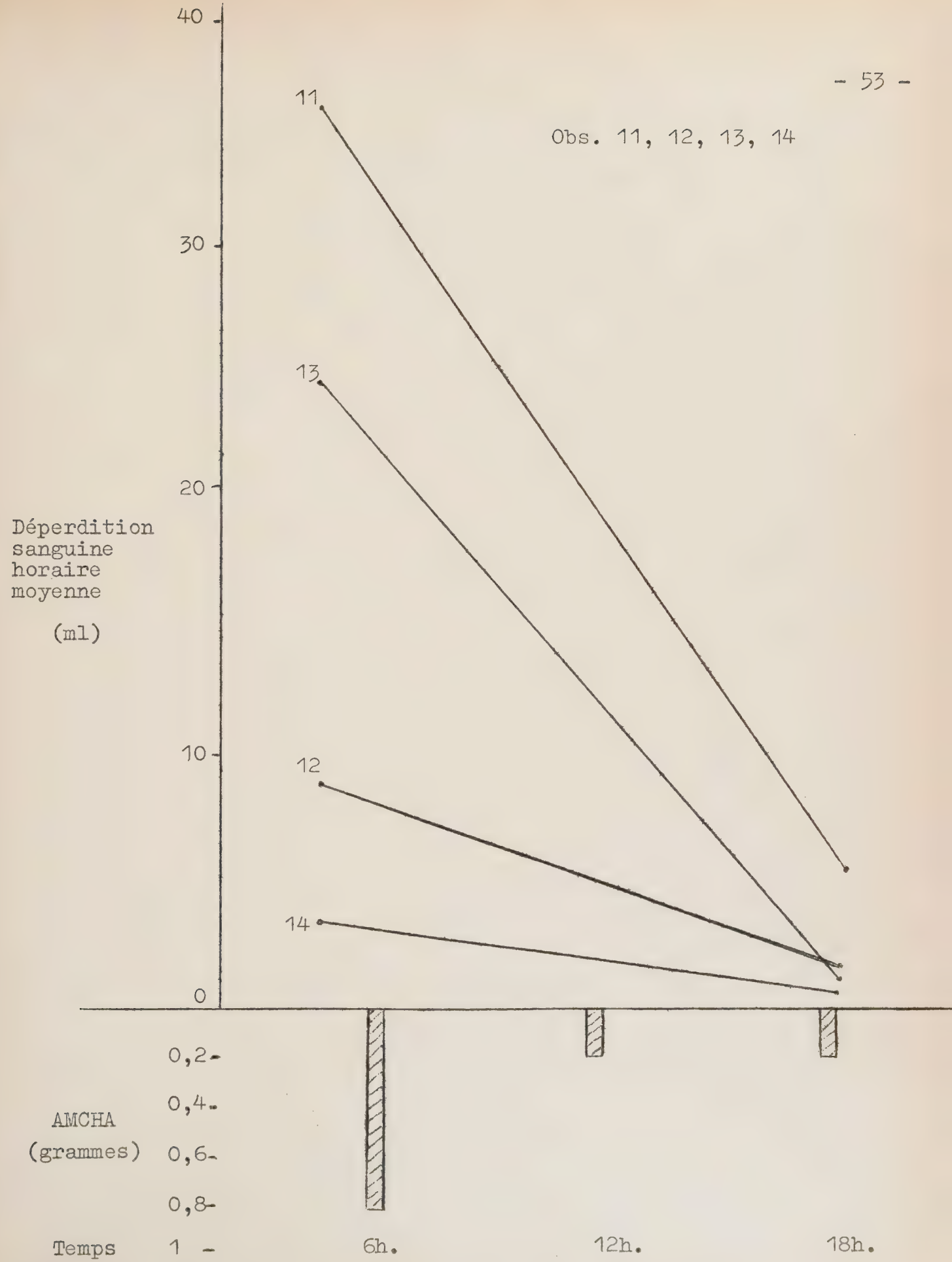
DEPERDITION HORAIRE SANGUINE MOYENNE

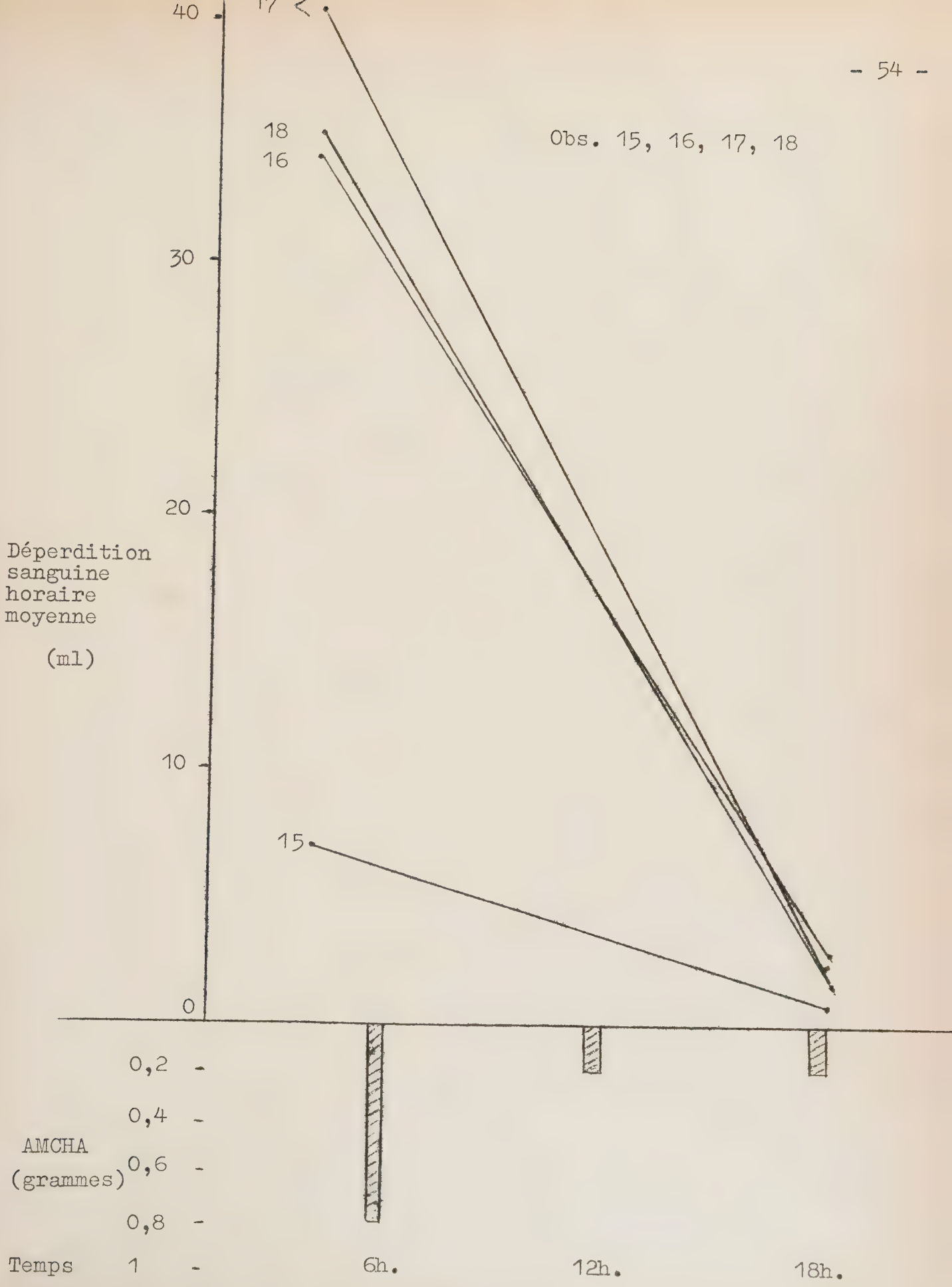
	Avant AMCHA	Pendant AMCHA	Coefficient de réduction
1	7	0,5	14
2	-	-	-
3	6	3	2
4	36	1,3	26
5	9	1,6	6
6	17	5,6	
7	11	2	6
8	28	3	9
9	28	5	5
10	19	2	9
11	36	6	6
12	9	1,8	5
13	25	1,5	16
14	3,3	0,8	4
15	7	0,8	8
16	34	2,5	13
17	44	2	22
18	35	1,8	2


Obs. 1, 3, 4, 5, 6
40
30
20
10
0
Déperdition sanguine horaire moyenne (ml)
4
6
5
1
3
0,2
0,4
0,6
0,8
1
AMCHA (grammes)
Temps
6h.
12h.
18h.

Obs. 7, 8, 9, 10


40
30
20
10
0
Déperdition sanguine horaire moyenne (ml)
8
9
10
7
0,2
0,4
0,6
0,8
1
AMCHA (grammes)
Temps
6h.
12h.
18h.


Obs. 11, 12, 13, 14
11
13
12
14
40
30
20
10
0
Déperdition sanguine horaire moyenne (ml)
0,2
0,4
0,6
0,8
1
AMCHA (grammes)
Temps
6h.
12h.
18h.


Obs. 15, 16, 17, 18
17
18
16
15
40
30
20
10
0
Déperdition sanguine horaire moyenne (ml)
0,2
0,4
0,6
0,8
1
AMCHA (grammes)
Temps
6h.
12h.
18h.

ETUDE STATISTIQUE DES MODIFICATIONS DE LA DEPERDITION SANGUINE

-:-

HORAIRE MOYENNE

-:-:-:-:-:-:-:-

1) Etude de la dispersion dans les deux séries

nombre d'observations n = 17

Ecarts-types : avant AMCHA σ = 12,82 moyenne statistique : $20,8 \pm 6,2$

pendant AMCHA σ = 1,60 moyenne statistique : $18,4 \pm 0,8$

2) Comparaison des variances des deux séries

On effectue le test de Snedecor applicable aux séries de faible échantillonnage ($n < 30$).

s_1^2 = 164,46 (variance série avant AMCHA)

s_2^2 = 2,54 (variance série pendant AMCHA)

$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = 64,75$ - La table de Snédecor donne

t = 3,55 (pour 0,01 de Probabilité)

On peut affirmer avec 99 % de chance que les variances sont significativement différentes, donc que les différences entre

les deux séries ne sont pas dues uniquement à l'action du produit, mais également aux réactions individuelles. Dans ces conditions on ne peut effectuer la comparaison des moyennes par le test de Student-Fischer. On utilise alors la Méthode des couples (observations appariées).

3) Méthode des couples

On étudie la variance des différences des deux séries prises 2 par 2 (avant et pendant AMCHA).

	Avant AMCHA	Pendant AMCHA	$di = x_1 - x_2$	
	x_1	x_2		
1	7	0,5	6,5	
2				$\bar{d} = \frac{\sum x_1 - x_2}{n} = 18,42$
3	6	3	3	
4	36	1,3	34,7	
5	9	1,6	7,4	
6	17	5,6	11,4	$\sum (\bar{d} - di)^2 = 2230,11$
7	11	2	9,0	
8	28	3	25	
9	28	5	23	
10	19	2	17	
11	36	6	30	
12	9	1,8	7,2	
13	25	1,5	23,5	
14	3,3	0,8	2,5	
15	7	0,8	6,2	
16	34	2,5	31,5	
17	44	2	42	
18	35	1,8	33,2	
	$\sum$ 354,3	$\sum$ 143,12	$\sum$ 313,10	

On calcule $t = \frac{\bar{d}}{\sqrt{\frac{\Sigma(di - \bar{d})^2}{(n - 1)}}}$ n étant le nombre de couples de valeurs (x_1, x_2) que l'on compare au t théorique de la table de Student-Fischer.

ici t calculé = 6,43

t théorique = 2,92 pour x = 0,01 (risque)

La différence des moyennes des deux séries est significative avec une probabilité de 99 %. On peut affirmer que les deux séries sont significativement différentes avec un risque de 1 %. Le seul facteur de variation, mis à part la réponse individuelle (cf. ci-dessus analyse des variances) étant l'administration d'AMCHA, on peut affirmer que la différence observée est dûe à l'AMCHA avec un risque de 1 % de se tromper.

D I S C U S S I O N D E S R E S U L T A T S

-:-

L'étude de la déperdition horaire sanguine moyenne permet d'apprécier de manière satisfaisante l'action thérapeutique d'AMCHA administré par voie intraveineuse chez un malade opéré 24 heures auparavant d'un adénome prostatique et présentant une déperdition sanguine d'importance variable.

La lecture de ce tableau montre que dans tous les cas l'administration d'AMCHA permet de réduire de manière importante cette déperdition sanguine post-opératoire (en effet, le coefficient de réduction de la déperdition horaire sanguine moyenne dont les extrêmes sont 26 et 2, est en moyenne de 9). L'action de l'AMCHA est rapide mais transitoire car dans quelques cas nous avons noté une augmentation de la déperdition sanguine. Ces résultats sont objectivés sur le graphique I)(résultats des Obs. 1, 3, 4, 5, 6), sur le graphique 2) (Obs. 7 à 12) et graphique 3) (Obs. 13 à 18). Sur ces graphiques on remarque que la réduction du saignement post-opératoire, pour une dose donnée d'AMCHA, est d'autant plus importante que ce saignement était souvent plus important avant le traitement, pratiquement le saignement post-opératoire pendant l'administration de l'AMCHA est réduit sensiblement au même volume pour l'ensemble des malades. Les résultats obtenus sont significativement valables.

CONCLUSION DE L'EXPERIMENTATION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'étude de l'action thérapeutique de l'AMCHA portant sur 18 patients ayant subi une adénectomie de la prostate type Hryntschak a permis de mettre en évidence une réduction importante du saignement post-opératoire. On n'a relevé, chez aucun des sujets soumis à ce traitement, d'incidents ou d'accidents locaux ou généraux susceptibles d'être imputés à cette thérapeutique. En particulier nous n'avons jamais observé de phénomènes de caillotage assez fréquents dans les suites opératoires de ces malades.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La fibrinolyse est un phénomène complexe, comme nous l'avons vu, qui constitue une urgence difficile à traiter et dont le meilleur traitement est préventif.

C'est pourquoi dans les services de chirurgie spécialisée aux organes particulièrement générateurs de ce syndrome on utilise des produits antifibrinolytiques en pré - per ou post opératoire.

La recherche de produit de la lignée de l'EACA a eu pour but de découvrir le produit qui soit :

- le plus actif à des doses les plus faibles.
- le moins toxique et possédant le moins d'effets secondaires.
- le mieux toléré par l'organisme.

Or, d'après l'étude que nous venons de faire, il se trouve que l'AMCHA possède toutes ces caractéristiques et constitue le meilleur antifibrinolytique connu à ce jour. En particulier l'expérimentation du produit en chirurgie urologique au cours de la prostatectomie type Hryntschak a démontré les avantages de cette médication : en effet l'utilisation de l'AMCHA a permis une nette diminution du saignement en nappe au cours de l'intervention et des hématuries post opératoires évitant ainsi le caillotage et ses conséquences, ainsi que les autres risques dûs à l'hémorragie.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur ABOULKER

VU, le Doyen,

VU, le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A M C H A

(Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid)

Références 1957 - 1968

1 - AKJACKSIG -

2 - ANDERSSON L., NILSSON I.M. -
Scand. J. Urol. Neph. 1969, 3 (3), 169/176.
AMCA a patent hemostatic agent in unary tract bleeding.

3 - ANDERSSON L., NILSSON I.M., COLLEEN S. et al. -
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 146 (2) 642/58.
Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA.

4 - ANDERSSON L., NILSSON I.M., NILEHN J.E. et al. -
Scand. J. Haemat. 1965, 2 (3), 230/47.
Experimental and clinical studies on AMCHA, the anti-fibrinolytically active isomer of p-aminomethyl-cyclo-hexane-carboxilic acid.

5 - BAUMGARTEN W. et al. -
Thromb. Path. Haemorrh. 1969, 22 (15 Nov.) 263-272.
A new patent antifibrinolytic agent - its evaluation bu in vitro assay procedures.

6 - BERTELLI A., DONATI L., MAREK D. -
Inflammation
Biochemistry and drug interaction.
Proteases in inflammatory reactions.

7 - DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd. -
Fr. 1 448 032 (P.V. 10338), 23 mars 1965, C 07 c/A 61 k.
In Bull. Off. Propr. Industr. - Section A 1966 (32) 10107.
Procédé pour la production de l'acide trans-4-aminomethyl-cyclohexane-1-carboxylique.

8 - DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd. & MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd. -
Fr. 1 448 087 (P.V. 16664), 12 mai 1965, C 07 c/A 61 k.
In Bull. Off. Propr. Industr. - Section A 1966 (32) 10107.
Procédé de préparation de l'acide trans-4-aminomethyl-cyclohexane-1-carboxylique.

9 - DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd. & MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd. -
Fr. 1 475 421 (Cl C 07 c, A 61 k), March 31, 1967; Japan Appl. April 13, 1965.
In C.A. 1967, 67, p. 7703, abstr. 81847 q.
Separation of pure trans-4-aminomethylcyclohexane-1-carboxylic acid from a cis, trans mixture.

10 - DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd. -
Japan 4784 (66) (Cl. 16 C 86), March. 16, Appl. Jan. 23, 1964; 2 pp.
In C.A. 1966, 65, 630 b.
Separation of stereoisomers of 4-aminomethylcyclo-hexane-1-carboxylic acid.

11 - DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd. -
Japan. 11 059 (67) (Cl. 16 C 86) June 20, Appl. Feb. 12, 1965, 4 pp.
In C.A. 1967, 67, p. 10978, abstr. 116640 w.
Trans-4-(aminomethyl)cyclohexane-1-carboxylates.

12 - DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd. -
Japan 14 830 (66), (Cl. 16 C 86), Aug. 20, Appl. March 23, 1964; 2 pp.
In C.A. 1966, 65, 20032 b.
Trans-4-aminomethylcyclohexane-1-carboxylic acid.

13 - DEUTSCH E., FISCHER M. -
Acta Haemat. 1968, 39 (1) 1/12.
Comparative studies on inhibitors of fibrinolysis in vitro and in vivo.

14 - DUBBER A.H.C., Mc NICOL G.P., DOUGLAS A.S., MELANDER B. -
Lancet 1964, 2, 1317/9.
Some properties of the antifibrinolytically active isomer of amino-methylcyclohexane carboxylic acid.

15 - DUBBER A.H.C., Mc NICOL G.P., DOUGLAS A.S. -
Brit. J. Haemat. 1965, 11, 237/45
In C.A. 1965, 63, 8221 h.
Aminomethylcyclohexane carboxylic acid (AMCHA), a new synthetic fibrinolytic inhibitor.

16 - ENCKE A., HASSLACHER Ch., PIPER W. -
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 1968, 322, 692/4.
Intravasale und lokale fibrinolytische Aktivität während und nach Operationen mit den extrakorporalen Kreislauf.
(Tagung der deutschen Gesellschaft fur Chirurgie, 1968).

17 - ENNEMOSER

18 - FISCHER M. -
Wien. Z. Inn. Med. 1966, 47, 143/53
In C.A. 1966, 65, 17461 d.
(Comparative investigations of fibrinolysis inhibitors AMCHA aminomethylcyclohexane-carboxylic acid), EACA (ε -aminocaproic acid) and PAMBA (p-aminomethylbenzoic acid).

19 - FUJISAKI N., FUJIMURA N., SHIRANE Y. -
Document Daiichi Seiyaku T-26011, 16 pp.
Clinical use of trans-AMCHA in urology.

20 - GULZOW M., MIX H., TRETTIN H.J. -
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1867, 348 (3) 285/8.
Trypsinhemmung durch neuere Antifibrinolytika.

21 - HARMS

22 - LANDMANN H. -
Folia Haemat. 1967, 87 (1/2) 106/12.
Vergleichende Untersuchungen über Antifibrinolytika.
(Konferenz über neue Antifibrinolytika - Erfurt 1966).

23 - LARRIEUX -
E.M.C. 10, 1967, 24017, A 10.

24 - LEANDOER L., BERGENTZ S.E. -
In "Abstracts of the 2nd Congress of the European Society for Experimental Surgery. Louvain 1967". International Congress Series N° 152 - (Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1967) - pp. 30/1.
The effect of haemorrhagic shock on the fibrinogen of blood and lymph.

25 - LIANDOER L., BERGENTZ S.E., NILSSON J.M. -
Acta Chir. Scand. 1969.
Effect of heparin and AMCA 135 (I) 1/7 on coagulation and fibrinolyse in blood and lymph following massive haemorrhage in dogs.

26 - MARKWARDT F., KLOECKING H.P. -
Acta Biol. Med. German. 1966, 17 (6), 746/54.
In C.A. 1967, 66, 93632 h.
The effect of synthetic antifibrinolytics in animals.

27 - MARKWARDT F., KLOECKING H.P., LANDMANN H. -
In "Xe Congrès de la Société Européenne d'Hématologie. Strasbourg 1965", Résumés des communications, p. 75.
Vergleichende Untersuchungen über Antifibrinolytica.

28 - MELANDER B., GLINIECKI G., GRANSTRAND B., HANSHOFF G. -
Acta Pharmacol. 1965 22, 340/52 In C.A. 1965, 63, 18877 b.
Biochemistry and toxicology of Amikapron, the antifibrinolytically active isomer of AMCHA. (A comparative study with -aminocaproic acid).

29 - MEYER W.E. -
J. Med. Chem. 1966, 9 (4) 641 In C.A. 1966, 65, 13510 a.
Cis-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid.

30 - OKAMOTO S., OSHIBA S., MIHARA H., OKAMOTO U. -
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 146 (2) 414/29.
Synthetic inhibitors of fibrinolysis : in vitro and in vivo mode of action.

31 - OKAMOTO S., SATO S., TAKADA Y., OKAMOTO U. -
Keio J. Med. 1964, 13 (4) 177/85.
An active stereoisomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo.

32 - OSHIBA S., OKAMOTO S. -
Keio J. Med. 1962, 11 (3) 117/25.
Influence of AMCHA on the activity of fibrinolysin (plasmin).

33 - OSHIBA S. -
Pharmacologic studies of trans-4-aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid.
Toxicity.
Teratologic studies.

34 - ROUSSEL -
Thèse Médecine 1969, N° 846.

35 - SHIMIZU M., NAITO T., OKANO A., AOYAGI T. -
Chem. Pharm. Bull. 1965, 13 (8) 1012/4 In C.A. 1965, 63, 13100 d.
Trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid as a potent antiplasmin agent.

36 - TAMURA H., KOHNO N. -
Document Daiichi Seiyaku T-42, pp. E1/E12.
Clinical and experimental use of trans-AMCHA in urology.

37 - VERMYLEN J., VERHAEGEN-DECLERCQ M.L., VERSTRAETE M., FIERENS F. -
Thromb. Diath. Haemorrh. 1968, 20, 583/7.
A double blind study of the effect of Tranexamic acid in essential menorrhagia.

38 - YUGE S., NAKAMURA Y., SHINKAWA Y., USHIJIMA T. -
Shinryo-to-Shinyaku 1966, 3, 1469/73.
Clinical evaluation of the hemostatic effect of trans-AMCHA (Transamin).

Références 1969

ANDERSON L., NILSSON I.M. -
Scand. J. Urol. Nephrol. 1969, 3 (3) 169/176.
AMCA (aminomethyl cyclohexane carboxylic acid, cyclokapron) a potent haemostatic agent in urinary tract bleeding.

BAUMGARTEN W. et al. -
Thromb. Diath. Haemorrh. 1969, 22 (15 Nov.) 263/272.
4-aminomethylbicyclo (2.2.2.) Octane-I-carboxylic acid, a new potent anti-fibrinolytic agent. Its evaluation by in vitro assay procedures.

BERTELLI A., DONATI L., MAREK J. -
In Bertelli A., Houck J.C. -
"Inflammation, Biochemistry and drug interaction". Proceedings of an international symposium, Côme 1968 (Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969) 66/75.
Proteases in inflammatory reactions.

LEANDOER L., BERGENTZ S.E., NILSSON I.M. -
Acta Chir. Scand. 1969, 135 (I) 1/7.
Effect of heparin and AMCA on coagulation and fibrinolysis in blood and lymph following massive haemorrhage in dogs.

ROUSSEL J. -
Thèse Médecine 1969, 35 p. dactylographiées.
Etude comparative de deux antifibrinolytiques de l'EACA et l'AMCHA au cours des interventions cardiaques sous circulation extra-corporelle.

Références 1970

OSHIMA Y., AKIMOTO T., OSADA Y. et al. -
Brochure Daiichi Seiyaku T-3005, 24 p. (1970).
Studies on the toxicity of trans-4-aminomethylcyclohexane-I-carboxylic acid (Trans-AMCHA). I.

OSHIMA Y., AKIMOTO T., YAMADA A. et al. -
Brochure Daiichi Seiyaku T-31005 (1970) 27 p.
Studies on the toxicity of trans-4-aminomethylcyclohexane carboxilic acid (Trans-AMCHA). II.

OSHIMA Y., KASAHARA A., AKIMOTO T. et al. -
Brochure Daiichi Seiyaku T-29007 (1970) 20 p.
Pharmacologic studies of trans-4-aminomethylcyclohexane-carboxylic acid (Trans-AMCHA).

OSHIMA Y., MORITA H., TACHIZAWA H. -
Brochure Daiichi Seiyaku T-32007 (1970) 24 p.
Teratologic studies of trans-AMCHA in small laboratory animals. I. Experiments on ICR-JCL mice.

OSHIMA Y., MORITA H., TACHIZAWA H. -
Brochure Daiichi Seiyaku T-33007 (1970) 27 p.
Teratologic studies of trans-AMCHA in small laboratory animals. II. Experiments on wistar strain rats.